Aus der medizinischen Poliklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. M. Bürger.

Über die Tagesschwankungen des Kohlenstoff-Stickstoff-Quotienten im Harn.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität zu Bonn

✱

Vorgelegt am 1. November 1937

von

Edwin Goossens

aus Köln/Rh.

BONN 1938

Anton Brand, Bonn

Gedruckt
mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Bürger.
Korreferent: Prof. Dr. Ebbecke.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Ausgehend von der Beobachtung, daß die Kohlenstoffausscheidung im Harn größer ist, als es der Relation C : N im Harnstoff, der ja den größten stofflichen Anteil im Harn ausmacht, entspricht, und weiter, daß der C/N-Quotient selbst dann noch eine höhere Lage einnimmt, wenn man auch alle chemisch genau bekannten organischen Harnkomponenten mit ihren C- und N-Gehalten heranzieht, kamen hauptsächlich Bickel und seine Schule, sowie Spiro und andere zu vielerlei Stoffwechselfragen.

Man beobachtete den Kohlenstoff-Stickstoff-Quotienten unter den verschiedensten Bedingungen am Tier und Menschen und fand, daß bei veränderten Stoffwechsellagen der Quotient, der am Tagesharn bestimmt wurde, oft eine erhebliche Verschiebung zeigte. Diese Verschiebung kommt meist zustande durch eine vermehrte Kohlenstoffausscheidung, deren Herkunft sich nicht so leicht entscheiden läßt. Spiro prägte den Ausdruck „dysoxydabler Kohlenstoff", und Bickel[1] erweiterte den Begriff zur „dysoxydativen Carbonurie", worunter er jeden Zustand versteht, bei dem infolge verminderter Oxydation die Kohlenstoffausscheidung im Harn vermehrt ist. Auch stellt Bickel[2] ein Schema über die verschiedenen Formen der dysoxydativen Carbonurie auf, indem er drei Gruppen unterscheidet, eine albuminogene Form, eine lipoidogene Form und eine glykogenogene Form.

Diese neue Art Stoffwechselprobleme vom Verhalten des C/N-Quotienten aus zu betrachten, stellt Fragen und Aufgaben in Fülle. So erhofft man auf diesem Wege ein näheres Eindringen in die Fragen des intermediären Stoffwechsels, frühzeitigeres Erkennen von Stoffwechselstörungen, von Avitaminosen und Geschwulststoffwechselfragen usw.

In einer Arbeit von Scholz[3] wird ein Normwert für den C/N-Quotienten im Tagesharn beim gesunden Erwachsenen bei verschiedener Ernährung mit 0,73—0,94 angegeben. Diese Beobachtung deckt sich mit derjenigen vieler anderer Autoren. Die höhere Lage der Quotienten soll bei vornehmlicher Kohlehyratkost eingenommen werden. Eine Erhöhung der Lage des Quotienten im

Sinne einer „dysoxydativen Carbonurie“ wurde festgestellt, wenn der Tagesquotient über längere Zeit erhöht lag.

Meine Versuche gingen davon aus, die Lage des Quotienten in fraktionierten Untersuchungen des Tagesharns festzustellen und dabei das Verhalten des Quotienten im Verlauf des Tages in der Norm, bei veränderten Ernährungsbedingungen und beim Sport zu untersuchen.

Die Versuchsanordnung war folgende:

Der Stickstoff wurde durchweg an 5 ccm Harn nach der bekannten Kjehdahl-Methode bestimmt. Zur Bestimmung des Kohlenstoffes stand mir eine neue Apparatur zur Verfügung, die von Ruppert[4] angegeben wurde.

Es wurden jeweils $^1/_2$ — 1 ccm Harn eingetrocknet und im Vakuum mit einer Oxydationssäure bei 170—180 Grad verbrannt. Der gesamte Kohlenstoff geht dabei in Kohlensäure über und wird in Barytlauge quantitativ aufgefangen und durch Titrierung der Kohlenstoffwert bestimmt.

Mein erster Versuch sollte feststellen, ob eine Konstanz des C/N-Quotientenwertes im Verlauf eines Tages vorhanden ist.

Es wurde eine Nüchternperiode von 6—18 Uhr eingehalten und der Quotient, nachdem der Morgenharn um 6 Uhr gelassen war, alle zwei Stunden bestimmt. Um genügend Harnmengen zu erhalten, wurde jede zwei Stunden in halbes Glas Wasser getrunken.

Mein Bestreben war, möglichst gleiche Harnmengen zu erhalten.

Es zeigt sich nun, daß die Harnmengen sehr unterschiedlich sind. Die Bestimmung des Harnquotienten ergibt, daß dieser nach einer Remission nach zwei Stunden sehr stark ansteigt, um dann wieder auf einen erhöhten Ausgangswert zu sinken. Eine ungefähre Konstanz der Werte läßt sich erst bei den drei letzten Bestimmungen feststellen.

Die Remission am Anfang kommt zustande durch ein stärkeres Absinken des Kohlenstoffs im Gegensatz zum Stickstoff; das starke Ansteigen des Quotienten bei der dritten Bestimmung durch ein weiter starkes Absinken des Stickstoffwertes und ein rasches Ansteigen

des Kohlenstoffwertes. Bei der vierten Bestimmung schwankt der Kohlenstoffwert wieder um fast die Hälfte nach abwärts, während der Stickstoffwert annähernd konstant bleibt; dann wieder bei der fünften und sechsten Bestimmung steigen beide Werte fast gleichmäßig an, so daß der Quotient um 1 liegt. Von einer Konstanz und gleichmäßigen Ausscheidung des Kohlenstoffs und Stickstoffs im Laufe des Tages ist also keine Rede. Die Schwankungen erscheinen höchst willkürlich. Der Durchschnittswert des C/N-Quotienten liegt hier um 1,1. Gewiß sind geringe Fehlerquellen bei der technisch schwierigen Apparatur nicht ganz auszuschließen, aber wiederholte Doppelbestimmungen haben mir gezeigt, daß ich mich auf die gefundenen Werte verlassen kann. Eine Grundlage, diesen Versuch als Basis zu benutzen, um z. B. eine alimentäre Beeinflussung des Quotienten im Laufe des Tages zu erkennen, schien mir nicht gegeben. Eine Deutung des Versuches liegt vielleicht darin, daß ein normaler Körper bei seiner täglich gewohnten Tätigkeit plötzlich in einen Nüchternzustand versetzt, schon aus seinem Gleichgewicht gebracht wird und sich dann langsam wieder der neuen Lage anpaßt.

1. Versuch. Nüchternperiode von 6—18 Uhr.

(Nachtharn entleert um 6 Uhr.)

	Menge i. ccm	sp. G.	gN%	gC%	C/N	abs. gN	abs. gC
8 Uhr	45	1026	1.280	1.260	0.95	0.57	0.56
10 „	210	1006	0.660	0.403	0.56	1,38	0,84
12 „	70	1006	0.358	0.829	2.02	0.25	0.58
14 „	170	1006	0.380	0.420	1.10	0.65	0.71
16 „	80	1012	0.850	0.850	1.02	0.60	0.68
18 „	45	1021	0.860	1.04	1.20	0.38	0.46

Im zweiten Versuch untersuchte ich den Harn bei zwei Personen, die das Gleiche aßen. Auch hier wollte ich versuchen, eine Konstanz der Werte zu finden und, wenn eine Änderung einträte, ob diese im gleichen Sinne sei bei den beiden Versuchspersonen.

Aber auch hier zeigte sich kein eindeutiger Erfolg. Die Harnmengen hatten zwar ungefähr die gleiche Höhe, aber schon der

Ausgangswert des Quotienten war bei der einen Versuchsperson abnorm tief und ungefähr halb so groß als bei der zweiten Versuchsperson. Der tiefe Wert kam dadurch zustande, daß die Versuchsperson 1 eine viel geringere Kohlenstoffausscheidung hatte. Der Morgenharn wurde um 7 Uhr gelassen und die erste Bestimmung noch nüchtern um 9 Uhr durchgeführt. Das Frühstück bestand aus einer Tasse Kaffee mit Milch und einem Teelöffel Zucker und drei Schnitten Weißbrot mit Butter und Marmelade. Um 12 Uhr fand die zweite Bestimmung statt, und hier zeigte sich wieder ein Unterschied im Verhalten des Quotienten. Versuchsperson 1 zeigt ein starkes Ansteigen des Quotienten dadurch, daß der Stickstoffwert kleiner und der Kohlenstoffwert größer wird, Versuchsperson 2 jedoch ein Fallen des Quotienten dadurch, daß der Kohlenstoffwert stärker fällt als der Stickstoffwert. Nach dem Mittagessen um 13 Uhr, bestehend aus Fleischbrühe, 100 g Kalbfleisch, Erbsen und Kartoffeln, fand die dritte Bestimmung um 15 Uhr statt. Hier zeigen beide Quotienten eine Tendenz zum Steigen, ihre Kohlenstoff- und Stickstoffwerte steigen ungefähr parallel an. Zu bemerken ist, daß der Quotient bei beiden eine viel höhere Lage angenommen hat, bei Versuchsperson 1 sogar die Lage sich verdreifacht hat.

Auch dieser Versuch zeigt große Unregelmäßigkeiten des Quotienten in der Tendenz zu steigen oder zu fallen. Dabei sind die Durchschnittswerte der Quotienten, die dem Tagesharnquotienten entsprechen, nicht so unterschiedlich (0,94 : 0,88). Erst die fraktionierte Untersuchung zeigt, wie die Werte hier zustande kommen.

Man kann einwenden, daß zwei Personen über längere Zeit gleichmäßig und in Körperruhe ernährt werden müßten, um vielleicht analoge Werte zu geben. Trotzdem scheinen mir die großen Unterschiedlichkeiten in dieser kurzen Periode schon eindeutig zu zeigen, mit was für unerklärbaren Schwankungen man bei diesen Bestimmungen rechnen muß, so daß man einen Einzelwert des Tages zu Vergleichen nicht benutzen kann, sondern immer auf den Tagesdurchchnitt angewiesen ist.

2. Versuch.

Versuch an zwei Personen mit gleichem Essen.

	M 1	M 2	sp. G. 1	sp. G. 2	N%1	N%2	C%1	C%2
9 Uhr	65	70	1032	1040	1.541	1.473	0.649	1.315
12 „	140	120	1030	1027	0.868	1.165	0.991	0.925
15 „	150	150	1031	1030	0.888	0.896	1.219	0.985

	C/N1	C/N2	abs. g. N 1	abs. g. N 2	abs. g. C 1	abs. g. C 2
9 Uhr	0.42	0.88	1.002	1.031	0.422	0.921
12 „	1.10	0.77	1.215	1.380	1.387	1.110
15 „	1.30	1.10	1.332	1.344	1.828	1.477

Der nächste Gedanke war, zu sehen, wie eine einseitige alimentäre Belastung sich auf die Lage des Harnquotienten auswirkt. Wenn auch keine normale Basis bis hierhin gefunden wurde, so könnte sich doch zusätzliche Ausscheidung von dysoxydablem Kohlenstoff bemerkbar machen. Ich glaubte, wenn z. B. der Körper akut mit 100 g Olivenöl belastet würde, er nicht fähig wäre, dieses Fett zu Wasser und Kohlensäure zu verbrennen, sondern vielleicht niedere Fettsäuren in vermehrter Menge ausscheide, die sich wegen ihres Kohlenstoffreichtums in einer Steigerung des Harnquotienten während der einzelnen Stundenuntersuchungen bekunden müßten. Es wurden also 100 g Olivenöl nüchtern getrunken, die Versuchsperson blieb dann 6 Stunden nüchtern, weil ich annehmen mußte, daß sich in dieser Zeit die Veränderung bemerkbar gemacht haben würde.

Das Ergebnis dieses Versuches ist, daß der Quotient nach zwei Stunden einen deutlichen Anstieg zeigte, um dann in den nächsten Bestimmungsstunden langsam wieder abzufallen. Der Anstieg kommt hier durch eine vermehrte Kohlenstoffausscheidung zustande, was für die oben besprochene Auffassung spricht. Auffallend ist hier, wo doch dieser Versuch die einschneidenste Anordnung enthält, die starke plötzliche Fettbelastung, der Quotient die geringsten Schwankungen zeigt, ansteigt und dann langsam abfällt. Hätten die vorangegangenen Versuche eine gleichartige Konstanz des Harnquotienten ergeben, so spräche dieser Versuch eindeutig dafür, daß

bei der Fettbelastung der Körper irgendwelche kohlenstoffhaltigen Produkte vermehrt ausscheidet. Nach den vorhergehenden Versuchen kann aber dieser Anstieg des Quotienten nicht unbedingt dahin gewertet werden, da es sich auch hier wieder um eine unfaßbare, scheinbar willkürliche Schwankung handeln könnte.

3. Versuch.

Belastung mit 100 g Olivenöl.

Menge i. ccm	sp. G.	gN%		gC%	C/N	abs. gN		abs. gC
nüchtern		240	—	0.813	0.618	0.76	1.90	1.49
nach 2		68	—	0.896	0.824	0.91	0.60	0.56
nach 4		70	—	0.947	0.813	0.84	0.67	0.57
nach 6		170	—	0.389	0.308	0.79	0.66	0.57
nach 12		250	—	0.821	0.626	0.76	2.00	1.56
nach 24		200	—	1.067	0.831	0.77	2.14	1.66
Gesamtmenge		998					7.97	6.41

Um diesen letzteren Versuch vielleicht doch noch zum Positiven zu bringen, wurde noch einmal ein Nüchternversuch angeschlossen, aber dabei zweistündlich verteilt dreimal 360 ccm Gerolsteiner Sprudel getrunken, also praktisch ein Diureseversuch gemacht. Sieht man sich bei diesem Versuch die Quotientenzahlen an, so zeigen sie ein deutliches Steigen bis zur sechsten Stunde des Versuches und dann sinken sie langsam zur Norm zurück. Oberflächlich nur die Quotientenlagen betrachtet, ähnelt dieser Versuch dem vorigen, gleicht also dem alimentären, obwohl keine Nahrung genommen wurde. Das Steigen kommt aber in Wirklichkeit zustande durch ein enormes ungleichmäßiges Absinken der Stickstoff- und Kohlenstoffwerte, wobei der Stickstoff im stärkeren Maße abfällt und so ein Ansteigen der Verhältniszahl bewirkt. Dieser Versuch, so gleichförmig und verständlich er erscheint für sich allein genommen, gibt im Zusammenhang mit den anderen einen Erklärungsgrund, wovon die Unregelmäßigkeiten des Steigens und Fallens ds Quotienten abhängen können. Hier zeigt sich, wie ein diuretisch wirkendes Wasser die Lage der Quotienten sofort verschiebt,

sodaß man aus einem Steigen oder Fallen keinen richtigen Schluß mehr ziehen kann.

4. Versuch.

Versuch mit 3 mal 360 ccm Gerolsteiner Sprudel.

	Menge i. ccm	sp. G.	gN%	gC%	C/N	abs. gN	abs. gC
nüchtern	155	1030	1.513	0.900	0.56	2.34	1.39
nach 2	278	1007	0.339	0.331	0.96	0.94	0.91
nach 4	314	1004	0.163	0.157	0.96	0.51	0.49
nach 6	328	1006	0.210	0.234	1.10	0.88	0.76
nach 12	450	1013	0.490	0.439	0.88	2.21	1.97
nach 24	374	1024	1.150	0.870	0.74	4.30	3.25
gesamt	1899					10.98	7.77

Ein letzter Versuch, der jedoch in einer ganz anderen Richtung liegt, zeigt meiner Ansicht nach das eindeutigste Ergebnis.

Es wurde der Harn einer Rennrudermannschaft vor und nach dem Training untersucht. Es reizte mich, dabei festzustellen, ob erstens die Lage der Quotienten bei den einzelnen Ruderern um die Norm lag, und zweitens, ob in einer Stunde, wo alle Ruderer der gleichen Bewegung und Anstrengung ausgesetzt waren, schon eine Änderung der Quotienten zu sehen war. Der Versuch zeigte das Ergebnis, daß der Quotient bei allen Beteiligten anstieg oder gleich blieb. Keiner zeigte die Tendenz zum Fallen. Dieses werte ich günstig, da bei diesem Versuch die scheinbare Willkürlichkeit der Quotientenlage, die ich bei den anderen Versuchen nicht erklären konnte, hier, in einem auf kurze Zeit beschränkten Versuch nicht auftritt. Es zeigt sich aber auch wieder, daß der Quotient sich in zwei Fällen überhaupt nicht ändert, obwohl doch diese akute Sportanstrengung Gründe zur Änderung genug aufweisen könnte (vermehrter Abbau von Glykogen, Fett usw. bei der großen Muskelanstrengung), und in den übrigen Fällen auch keine Gleichmäßigkeit im Anstieg zeigt. Bei No. 1 z. B., der den niedrigsten Ausgangswert hatte, steigt der Quotient bis zum Höchstwert mit einem Unterschied von 0,46, während z. B. No. 3 einen Anstieg von nur 0,13 zeigt. Jedesmal zeigt sich, daß

dort, wo der Quotient gestiegen ist, Kohlenstoff im vermehrten Maße ausgeschieden wurde. Woher er stammt, ist schwer zu sagen bei den vielen Möglichkeiten und Muttersubstanzen, die er haben kann. Mit meiner Kohlenstoffbestimmungsmethode erfasse ich den gesamten Kohlenstoff des Harns, sei es der Kohlenstoff aus dem Harnstoff, der Harnsäure, Kreatinin, den Carbonaten oder aus all den anderen Harnbestandteilen. Vermutungen gehen in bestimmte Richtungen: flüchtige niedere Fettsäuren, Abbauprodukte des Fettstoffwechsels usw. Mich für eine Gruppe festzulegen wage ich nicht zu entscheiden.

Vielleicht zeigt gerade der Sportversuch einen Weg, wie man an das Problem der „dysoxydativen Carbonurie" beim Menschen herankommen kann, weil da in einem kurzen Zeitraum nachweisbar Veränderungen in der Lage des Quotienten, und zwar zum Teil ziemlich erhebliche Steigerungen, eintreten.

5. Versuch.

Harn einer Rennrudermannschaft

a) = vor; b) = nach nach Training.

	a) N%	b) N%	a) C%	b) C%	a) C/N	b) C/N
No. 1	0.843	0.839	0.534	0.997	0.64	1.10
No. 2	1.263	1.241	1.198	1.773	0.94	0.94
No. 3	1.255	1.148	1.116	1.165	0.88	1.01
No. 4	1.011	1.008	0.768	1.164	0.75	1.10
No. 5	1.092	1.369	0.819	1.269	0.75	0.92
No. 6	1.277	1.455	1.212	1.365	0.94	0.94

ZUSAMMENFASSUNG.

Meine Arbeit zeigt, daß bei fraktionierter Untersuchung des Kohlenstoff-Stickstoff-Quotienten im Harn dieser im Verlauf des Tages die verschiedensten Lagen einnimmt, steigt und fällt, ohne daß man ein bestimmtes Schema anlegen könnte. Die Ausscheidung des Kohlenstoffs und Stickstoffs geschieht nicht in einem bestimmten Verhältnis zueinander, sondern beide Stoffe haben ihre eigene Periodizität. Deshalb zeigen Bestimmungen des Kohlenstoff-Stickstoff-Quotienten zu verschiedenen Tageszeiten erhebliche Unterschiede. So sind Veränderungen, die z. B. durch alimentäre Versuche hervorgerufen werden, nicht auseinanderzuhalten mit den „normalen" Schwankungen. Deshalb sind die einzelnen Stundenwerte ungeeignet, um an ihnen Unterschiede darzustellen, die auf veränderte Nahrungszufuhr, Hunger, Sport usw. erscheinen sollen. Das Ablesen des Stoffwechselgeschehens an einer gleichmäßigen Kurve der Harnquotienten ist nicht möglich. Auch darf man daher nicht einen beliebigen Tageswert herausgreifen und aus einer zu dieser Stunde erhöhten oder erniedrigten Quotientenlage Schlüsse über Oxydationsstörungen des Körpers ziehen. Wohl wird das Mittel aus diesen Stundenschwankungen, der Tages-Kohlenstoff-Stickstoff-Quotient, bei einer über längere Zeit ausgedehnten Erhöhung oder Erniedrigung Rückschlüsse auf eine veränderte Stoffwechsellage zu ziehen erlauben.

LITERATUR.

1. Bickel: M. m. Wschr. 1925; 25.
2. Bickel: Klin. Wschr. 1925; 28.
3. Scholz: Zentr. Bl. f. inn. Med. 1897.
4. Ruppert: Hoppe-Seyler, Zschr. phys. Chem. 1935, 231.

Lebenslauf.

Ich, Edwin Goossens, wurde am 21. November 1911 in Bromberg, Provinz Posen, als Sohn des Oberingenieurs Hugo Goossens und seiner Gemahlin Sophie geb. Hocks geboren.

Ich besuchte die Vorschule in Kiel, Aachen, Bromberg und das Realgymnasium in München-Gladbach, Aachen und Köln, wo ich Ostern 1932 meine Reifeprüfung ablegte.

Das medizinische Studium begann ich in Innsbruck und legte in Bonn Ende des Sommersemesters 1934 meine ärztliche Vorprüfung ab. Die klinischen Semester verbrachte ich in Bonn und Köln und bestand am 25. 11. 37 in Bonn mein Staatsexamen.